

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01801122.5

[43] 公开日 2002 年 8 月 28 日

[11] 公开号 CN 1366525A

[22] 申请日 2001.3.7 [21] 申请号 01801122.5

[30] 优先权

[32] 2000.12.22 [33] DK [31] PA200001929

[86] 国际申请 PCT/DK01/00147 2001.3.7

[87] 国际公布 WO01/45483 英 2001.6.28

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.28

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 M·维拉 F·斯布罗吉奥

R·丹瑟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

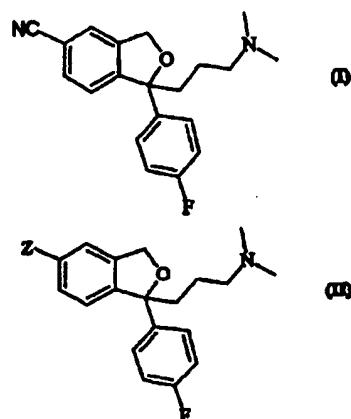
代理人 关立新 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备纯西酞普兰的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备和纯化西酞普兰(I)的方法，其中将式(II)化合物，其中Z为碘、溴、氯或CF₃-，-SO₂-O-，n为0、1、2、3、4、5、6、7或8，与氰化物原料进行氰化物交换反应；所得到的西酞普兰粗品可有可无地进行某些初步纯化，然后用成酰胺或类酰胺基团的试剂处理；所得到的反应混合物进行酸/碱洗涤和/或将西酞普兰结晶和重结晶以便于除去由西酞普兰粗品混合物形成的酰胺；所得到的西酞普兰可有可无地进一步纯化、处理和/或分离为碱或其可药用盐。

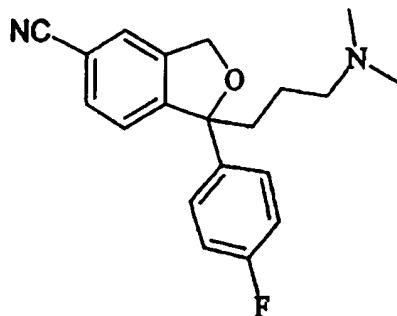


ISSN 1008-4274

01·12·28

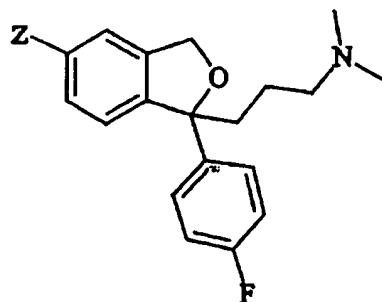
权 利 要 求 书

1. 一种制备西酞普兰的方法



(I)

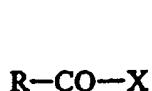
5 其中将式(II)化合物



(II)

其中 Z 为碘、溴、氯或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$, n 为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8, 与氯化物原料进行氯化物交换反应;

10 所得到的西酞普兰粗品可有可无地进行某些初步纯化, 然后用选自式(a)、(b)或(c)的成酰胺或类酰胺基团的试剂处理:



(a)



(b)



(c)

15 其中 X 为卤素或基团 $\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$, Hal 为卤素, Y 为 O 或 S, W 为 O、N 或 S 并且 R、R'、R'' 和 R''' 各独立地选自氢、烷基、未取代的或取代的芳基或芳烷基;

然后，将反应混合物进行酸/碱洗涤和/或将西酞普兰结晶和重结晶以便于除去由西酞普兰粗品混合物形成的酰胺；并且

将所得到的西酞普兰可有可无地进一步纯化、处理和/或分离为碱或其可药用盐。

5 2. 权利要求 1 的方法，其特征在于所述成酰胺或类酰胺基团的试剂为式 R-CO-X 试剂，其中 R 和 X 定义同权利要求 1.

3. 权利要求 2 的方法，其特征在于所述成酰胺或类酰胺基团的试剂为羧酸酐或酰基卤。

10 4. 权利要求 3 的方法，其特征在于所述成酰胺或类酰胺基团的试剂为乙酸酐。

5. 权利要求 3 的方法，其特征在于所述成酰胺或类酰胺基团的试剂为酰基氯，优选乙酰氯。

6. 权利要求 1-5 的任一方法，其特征在于 Z 为 Br 并且通过在适宜的溶剂中与氯化亚铜反应进行氟化物反应。

15 7. 权利要求 1-5 的任一方法，其特征在于 Z 为碘、溴、氯或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，n 为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8，并且通过在钯催化剂和催化量 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下与氟化物原料反应进行氟化物交换反应。

20 8. 权利要求 1-5 的任一方法，其特征在于 Z 为碘、溴、氯或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，n 为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8，并且通过在钯催化剂存在下与 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 反应进行氟化物交换反应。

9. 权利要求 8 的方法，其特征在于 Z 为 Br.

25 10. 权利要求 1-5 的任一方法，其特征在于 Z 为 Cl 或 Br 并且通过在镍催化剂存在下，可有可无地在催化量 Cu^+ 或 Zn^{2+} 存在下与氟化物原料反应进行氟化物交换反应。

11. 权利要求 10 的方法，其特征在于 Z 为 Cl.

01·10·26

说 明 书

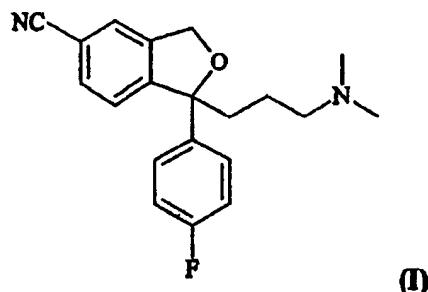
制备纯西酞普兰的方法

本发明涉及制备公知的抗抑郁药西酞普兰，1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈的方法，特别是通过氯化物交换制备纯西酞普兰的方法。

本发明背景

西酞普兰是公知的、现已上市几年的抗抑郁药并且具有下列结构：

10



(I)

它是通过中枢起作用的选择性血清素(5-羟色胺；5-HT)再摄取抑制剂，还公开了它具有治疗痴呆和脑血管疾病的作用，参见 EP-A-474580.

15

西酞普兰首次在与 US4,136,193 对应的 DE2,657,013 中公开。该专利出版物中描述了通过将相应的 5-溴-衍生物在适宜的溶剂中与氯化亚铜反应来制备西酞普兰的方法。在 WO 0011926 和 WO 0013648 中公开了通过将 5-卤或 5-CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-与氯基交换来制备西酞普兰的其他方法。

20

其他方法涉及：

将 5-酰氨基或 5-酯基转化为 5-氯基 (WO 9819513)

将 5-氨基转化为 5-氯基 (WO 9819512)

将 5-甲酰基转化为 5-氯基 (WO 9900548)

将 5-𫫇唑啉基或 5-噻唑啉基转化为 5-氯基 (WO 0023431)

25

结果，很难生产所需质量的西酞普兰。已发现，在包含上述 5-卤素与氯基交换的 DE2,657,013, WO0011926 和 WO001348 方法中提

01·12·26

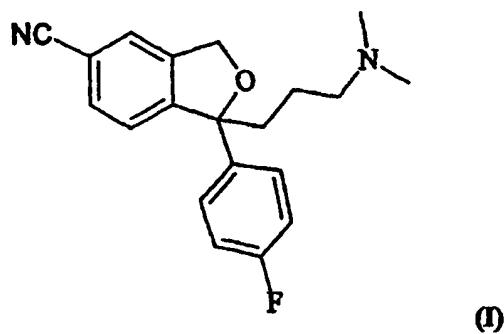
供不适宜量的去甲基-西酞普兰衍生物。该杂质难以通过普通的处理方法除去，因此导致广泛的和昂贵的纯化过程。

因此，为了获得有商业吸引力的西酞普兰的生产方法，除去氯化物交换反应，即 5-卤素等与 5-氨基交换制备西酞普兰过程中所形成杂质的方法是必须的。

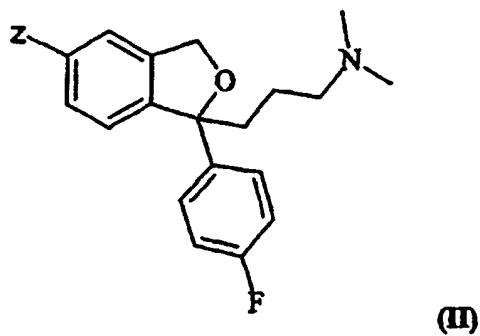
现已发现，去甲基-西酞普兰杂质可通过与成酰胺基团或类似的基团反应来除去。所形成的酰胺可通过常规处理方法与终产物分离。本发明概述

因此，本发明提供新的制备式(I)西酞普兰的方法。

10



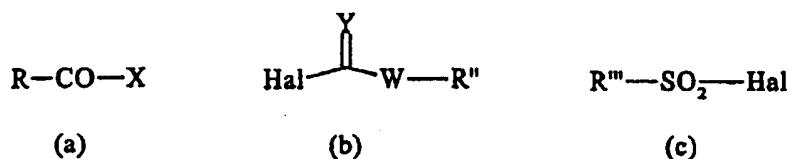
其中将式(II)化合物



15 其中 Z 为碘、溴、氯或 $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，n 为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8，与氯化物原料进行氯化物交换反应；

所得到的西酞普兰粗品可有可无地进行某些初步纯化，然后用选自式(a)、(b)或(c)的成酰胺或类酰胺基团的试剂处理：

01.12.26



其中 X 为卤素或基团 O-CO-R'，Hal 为卤素，Y 为 O 或 S，W 为 O、N 或 S 并且 R、R'、R'，和 R'，各自独立地选自氢、烷基、未取代的或取代的芳基或芳烷基；

然后，将反应混合物进行酸/碱洗涤和/或将西酞普兰结晶和重结晶以便于除去由西酞普兰粗品混合物形成的酰胺；并且

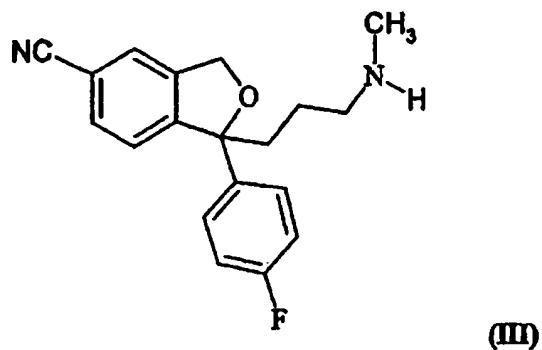
将所得到的西酞普兰产品进行或不进行进一步纯化、处理和/或分离为碱或其可药用盐。

另一方面，本发明涉及其中式 II 化合物为 S-对映异构体并且所得到的产物为 escitalopram 的上述方法。

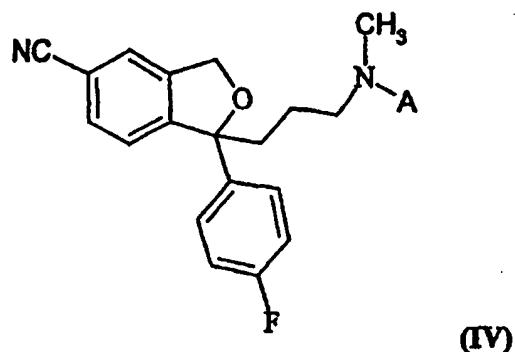
另一方面，本发明涉及包含通过本发明方法生产的西酞普兰的抗抑郁药物组合物。

按照本发明方法，将式 III 去甲基西酞普兰杂质

15



与式 (a)、(b) 或 (c) 成酰胺或类酰胺基团试剂反应，形成式 IV 酰胺或类酰胺化合物：



其中 A 为基团 R-CO-、R'-CO-、R' ' -W-CY- 或 R' ' ' -SO₂-，其中 R、R'、R' ' 和 R' ' '，W 和 Y 定义如上。式 IV 反应产物可通过酸/碱洗涤或结晶来分离并除去，可获得符合卫生主管部门要求的西酞普兰纯品。此外，所述反应可在常规条件下进行。

在本说明书和权利要求书中，卤素是指氯、溴或碘。

术语烷基是指支链或直链烷基，如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和2-甲基-1-丙基。

术语芳基是指碳环芳族基团，如苯基。芳烷基是指芳基-烷基，其中芳基和烷基定义如上。芳基和芳烷基可以是未取代的或由例如烷基取代的，形成例如甲苯基。

氟化物交换反应是指式 II 化合物中取代基 Z 与氟基交换的反应。氟化物交换反应可如下进行：

• 当 Z 为 Br 时，如 US4,136,193 所述，通过在适宜的溶剂中与氯化亚铜反应，

• 当 Z 为碘、溴、氯或 CF₃-(CF₂)_n-SO₂-O-，n 为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 时，如 WO0013648 所述，通过在钯催化剂和催化量 Cu⁺ 或 Zn²⁺ 存在下与氟化物原料反应。优选的氟化物原料是 KCN、NaCN 或 ((R°)₄N)CN，其中 (R°)₄ 是指四个可以相同或不同的并且选自氢和直链或支链烷基的基团。或者，该反应可在钯催化剂存在下与 Zn(CN)₂ 进行。

钯催化剂可以是任何适宜的含 Pd(0) 或 Pd(II) 的催化剂如 Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 等。在 WO0013648 中进一步描述了催化剂、反应条件、Cu⁺ 和 Zn²⁺ 原料等。

当 Z 为 Br 时，钯催化方法是特别方便的。

• 当 Z 为 Cl 或 Br 时，如 WO0011926 所述，在镍催化剂存在下与氯化物原料反应。优选的氯化物原料是 KCN、NaCN 或 $((R^\circ)_4N)CN$ ，其中 $(R^\circ)_4$ 是指四个可以相同或不同的并且选自氢和直链或支链烷基的基团。该反应可在催化量、 Cu^+ 和 Zn^{2+} 存在下或不存在下进行。
5

镍催化剂可以是任何适宜的含 Ni(0) 或 Ni(II) 的催化剂络合物，如 $Ni(PPh_3)_3$ 、 $(\sigma\text{-芳基})-Ni_2(PPh_3)_2Cl$ 等并且优选原位制备。在 WO0011926 中进一步描述了镍催化剂和反应条件。

当 Z 为 Cl 时，镍催化剂方法是特别方便的。

10 其中 Z 为溴或氯的式 II 中间体可如 DE2,657,013 所述，分别由溴-和氯代 2-苯并[c]呋喃酮来制备。其中 Z 为碘或 Z 为 $CF_3-(CF_2)_n-SO_2-O-$ 的化合物可按 WO0013648 所述方法来制备。优选地使用 Z 为 Br 的中间体。

15 在本发明方法中所使用的成酰胺或类酰胺试剂优选式(a)化合物，更优选酸酐或酸的卤化物，最优选乙酸酐或乙酰氯。该试剂用量依赖于式 III 去甲基杂质的含量，可高达西酞普兰量的 10mol/mol%。

由氯化物交换反应得到的西酞普兰粗品可在西酞普兰与成酰胺或类酰胺试剂反应之前进行某些初步纯化，例如提取、结晶、用水和有机溶剂的混合物洗涤以便于除去金属盐。

20 酸/碱洗涤可如下进行：

- 将包含式 IV 酰胺或类酰胺产品的西酞普兰粗品溶解在适宜的溶剂，例如甲苯中，

- 然后加入酸水溶液直至将所述混合物酸化（例如直至 pH 大约为 0.5-3，更优选大约 1）并分离含西酞普兰的水相，

25

- 弃去含式 IV 酰胺或类酰胺基产品的有机相，然后通过加入碱使水相碱化并将该混合物溶解在有机溶剂中。

- 再收集有机相。

西酞普兰粗品可溶解在任何适宜的溶剂，优选甲苯中。

30 所使用的酸可以是任何无机酸，例如 HCl、HBr、 H_2SO_4 或 H_3PO_4 或羧酸如乙酸，所使用的碱可以是任何适宜的碱，优选 NH_3 或 NaOH。第二步的有机溶剂可以是任何适宜的溶剂，优选与第一步酸/碱洗涤中所使用的溶剂相同。

如果需要，可通过将西酞普兰碱结晶和/或重结晶(参见荷兰专利1016435)和/或将西酞普兰的可药用盐结晶和重结晶进一步除去式IV酰胺或类酰胺产品和其他杂质。

本发明优选的一个具体实施方案是：

- 5 • 如上所述，将5-溴西酞普兰与氯化物原料反应；
- 分离所得到的油形式的西酞普兰碱粗品；
- 反应混合物用水溶剂和有机溶剂的混合物，例如H₂O/乙二胺和甲苯的混合物或EDTA水溶液和甲苯的混合物洗涤以便除去金属盐(由氯化物原料产生的)；
- 10 • 加入高达10mol/mol%的乙酸酐；
- 允许乙酸酐和去甲基西酞普兰杂质之间进行反应或在溶剂中进行反应；
- 反应混合物通过加入盐酸酸化；
- 将含西酞普兰的水相与含式IV乙酰胺(A=乙酰基)杂质的有机相分离；
- 15 • 弃去有机相；
- 水相通过加入NH₃或NaOH碱化并加入有机溶剂；
- 收集有机相，结晶游离碱；
- 然后，可通过本领域已知的方法制备西酞普兰的可药用盐，如
- 20 • 氢溴酸盐或盐酸盐。

这样，将结晶的碱与计算量酸在能与水混合的溶剂如丙酮或乙醇中反应，然后通过浓缩和冷却分离所得盐，或者与过量酸在不能与水混合的溶剂，如乙醚、乙酸乙酯或二氯甲烷中反应，结果所述盐自动分离出来。通过本发明方法得到的西酞普兰氢溴酸盐或盐酸盐具有非常高的纯度，优选超过99.7%，最优选超过99.8%。也可以通过本方法得到极纯形式的其他西酞普兰盐，例如草酸盐。

本发明药物组合物可以以任何适宜的方式和以任何适宜的形式给药，例如以片剂、胶囊剂、粉剂或糖浆剂的形式通过口服给药，或者以普通的灭菌注射液形式通过非肠道给药。

30 本发明药物制剂也可以通过本领域常规方法来制备。例如可通过将活性组分与普通的助剂和/或稀释剂混合，然后将该混合物在常规压片机上压片来制备片剂。助剂或稀释剂的实例包括：玉米淀粉、马

铃薯淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、凝胶、乳糖、树胶等。也可以使用其他任何助剂或添加剂、着色剂、芳香剂、防腐剂等，前提条件是它们与活性组分是相容的。

可通过将活性组分和可能的添加剂溶解在部分注射溶剂，优选灭5菌注射用水中，调节该溶液至所需要的体积，灭菌该溶液并将其填充到适宜的安瓿或小瓶中来制备注射溶液。可加入本领域常规使用的任何适宜的添加剂，如渗透压调节剂、防腐剂、抗氧剂等。

终于发现，所述碱可配制成具有良好释放特性的极好和极稳定的固体制剂(参见荷兰专利 1016435)。

10 通过下列实施例进一步说明本发明。

实施例 1

西酞普兰碱(1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃睛)粗品的制备：

15 将 Cu(I)CN (197g, 2.2mol) 加到 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢-5-溴-异苯并呋喃(720g, 1.9mol)的环丁砜(250ml)溶液中。将反应混合物在 150℃ 温度下加热 5 小时后，加入环丁砜(500ml)。将反应混合物冷却至 80℃，加入乙二胺(50%w/v 水溶液)。加入甲苯(2L)并分离两相。

20 有机相进一步用 EDTA(500ml, 5%w/v 水溶液)和水($2 \times 500\text{ml}$)洗涤。真空除去有机相中挥发性物质。分离得到 540g 西酞普兰碱粗品的油状物。通过 HPLC(峰面积)纯化到大约 85% 的纯度。

实施例 2：

以其酰胺形式除去 1-[3-(甲基氨基)丙基]-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃睛来纯化西酞普兰粗品：

25 将实施例 1 所得到的含大约 2.5%mol/mol 1-[3-(甲基氨基)丙基]-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃睛的西酞普兰碱粗品(324g, 1mol)溶解在甲苯(1.5L)中。加入乙酸酐(10g, 0.1mol)并将所反应混合物在 60℃ 温度下加热 30 分钟。加入水(2L)，通过加入浓 HCl (12M 水溶液)调节 pH 并分离两相。弃去有机相并通过加入氨水(25%w/v 水溶液)将水相的 pH 调至 9。加入甲苯(1.5L)并分离两相。弃去水相并真空除去有机相中的溶剂。分离所得到的 330g 含西酞普兰游离碱粗品和甲苯的油状物。1-[3-(甲基氨基)丙基]-1-(4-氯苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃睛的含量<0.1%mol/mol。